

RISCO ONCOLÓGICO EM MULHERES SUBMETIDAS A TRATAMENTO MÉDICO DE INFERTILIDADE

Ana Carolina Gouveia Augusto

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Artigo de Revisão Bibliográfica

Orientadora: Dra. Márcia Sofia Alves Caxide e Abreu Barreiro

Porto 2015

AGRADECIMENTOS

À orientadora, Dra. Márcia Barreiro, pela disponibilidade e empenho em colaborar neste projeto.

Porque tudo se resume à família, e sem ela o meu percurso tinha sido muito mais pobre... O meu sincero obrigado é também para a família que me trouxe, que encontrei e que levo do Porto para o futuro...

...Aos meus pais e à minha irmã.

...À Ana, à Sofia, à Isa, à Bárbara e à Kiki.

...Ao André.

RESUMO

O exercício da parentalidade é, para a grande maioria das pessoas, um objetivo de vida. Tem-se constatado que a prevalência dos casos diagnosticados de infertilidade tem aumentado, nos últimos anos. Perante esta incapacidade de concepção, muitos casais terão a necessidade de recorrer a intervenções médicas. Neste sentido, verifica-se um crescente recurso a fármacos indutores de ovulação, quer como terapia individual, quer associados a técnicas de reprodução medicamente assistida. Teoricamente, é possível que estes tratamentos tenham algum efeito sobre o risco de desenvolvimento do cancro do ovário, da mama e do endométrio, uma vez que a sua etiologia se relaciona com fatores hormonais e reprodutores reconhecidos. Estudar a potencial correlação entre o tratamento da infertilidade feminina e o risco de virem a desenvolver uma neoplasia maligna reveste-se de grande importância, para estas mulheres.

Os estudos realizados até ao momento mostram-se contraditórios no que concerne aos resultados apresentados, não conseguindo determinar uma relação clara entre o tratamento médico de infertilidade e o risco de desenvolvimento destes cancros. Estas discrepâncias são principalmente devidas a limitações metodológicas impostas pelo tamanho da amostra, tempos de *follow-up* e imprecisão de informações clínicas. Adicionalmente, muitos são incapazes de controlar os vários fatores confundidores presentes.

Estudos mais recentes conseguiram ultrapassar muitas destas limitações, e parecem não associar o aumento do risco destas neoplasias com o tratamento da infertilidade, no geral. Apesar disso, novos estudos que consigam atingir resultados estatisticamente significativos são necessários, para fundamentar este argumento.

Palavras-Chave: infertilidade, fármacos indutores de ovulação, fertilização *in vitro*, mama, ovário, endométrio, risco oncológico.

ABSTRACT

Being parents is for most people a life goal. However, infertility diagnosis has been growing in recent years, with many couples having the need for medical interventions. Consequently, there is an increasing use of ovulation-inducing drugs, either as individual therapy, or associated with assisted reproductive techniques. Theoretically, it is possible that these treatments have some effect on the risk of developing ovarian, breast and endometrium cancer, since its etiology is associated with recognized hormonal and reproductive factors. It is crucial to know the potential correlation between treatment of female infertility and the risk of developing these cancers, for women who undergo these procedures.

Most studies conducted until now have contradictory conclusions, failing to reach a clear relationship between both aspects (for ovarian, breast and endometrium cancers). These discrepancies are mainly due to methodological limitations imposed by sample size, follow-up times and imprecision of clinical data. Additionally, many are unable to control confounding factors.

More recent studies have overcome some of these limitations, and they have not been able to conclude that there is an increased risk of cancer with the treatment of infertility, in general. Nevertheless, it is important to develop new studies with higher statistical power, to substantiate this argument.

Keywords: infertility, fertility drugs, *in vitro* fertilization, breast, ovary, endometrium, cancer risk.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	1
INFERTILIDADE	2
FÁRMACOS INDUTORES DA OVULAÇÃO	3
Citrato de Clomifeno.....	3
Gonadotrofinas Exógenas.....	4
Inibidores da Aromatase	4
Fertilização <i>in vitro</i>	5
CANCRO DO OVÁRIO E INDUÇÃO DA OVULAÇÃO	6
Aspetos Patogénicos do Cancro do Ovário	6
CC e outros Fármacos e Risco de Cancro do Ovário	7
FIV e Risco de Cancro do Ovário	9
Tumores <i>Borderline</i> do Ovário.....	9
CANCRO DA MAMA E INDUÇÃO DA OVULAÇÃO.....	12
Aspetos Patogénicos do Cancro da Mama	12
CC e outros Fármacos e Risco de Cancro da Mama	13
FIV e Risco de Cancro da Mama	15
CANCRO DO ENDOMÉTRIO E INDUÇÃO DA OVULAÇÃO	16
Aspetos Patogénicos do Cancro do Endométrio	16
CC e outros Fármacos e Risco de Cancro do Endométrio.....	16
FIV e Risco de Cancro do endométrio.....	18
CONCLUSÃO.....	19
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20

INTRODUÇÃO

A Declaração Universal dos Direitos do Homem das Nações Unidas reconhece que o homem e a mulher, a partir da idade núbil, têm o direito de casar e de constituir família, sem restrição alguma de raça, nacionalidade ou religião. (1) O acesso aos tratamentos de infertilidade torna-se então na maioria das vezes a única possibilidade que os casais têm para concretizar um dos seus objetivos de vida, o exercício da parentalidade.

A infertilidade é vista pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um problema de saúde pública, definindo-a como a ausência de gravidez na presença de relações sexuais regulares e desprotegidas há pelo menos doze meses. (2) Estima-se que mais de 15% dos casais, a nível mundial, enfrentarão problemas de infertilidade, sendo que a nível da população portuguesa a percentagem será semelhante. (3, 4) O estilo de vida praticado nos últimos anos tem feito com que este valor seja cada vez maior. As causas do aumento prendem-se com o adiamento da maternidade, o aumento da prevalência das infeções de transmissão sexual, o sedentarismo, a obesidade e o consumo de tabaco e álcool. (4) Assim, é expectável que se observem taxas crescentes de utilização de fármacos indutores de fertilidade ao longo do tempo.

A etiologia das neoplasias malignas do sistema reprodutor feminino relaciona-se com fatores hormonais e reprodutores reconhecidos. Teoricamente, é possível que os fármacos indutores de fertilidade tenham algum efeito sobre o risco de desenvolvimento destes cancros. Esta relação causa-efeito entre os tratamentos de infertilidade e o risco de cancro terá implicações importantes nos programas de conceção assistida. Desta forma, avaliar os efeitos a longo prazo que fármacos indutores de ovulação podem surtir no risco oncológico é um tema que se reveste de grande importância. (5-7)

As neoplasias malignas abordadas nesta revisão incluem o cancro do ovário, da mama e do endométrio, por serem aquelas onde a investigação científica mais tem incidido. Contudo, especula-se também qual a influência que o tratamento médico da infertilidade poderá ter sobre o risco no desenvolvimento de melanoma, carcinoma da tiróide e do cólon. Existem ainda alguns estudos relacionados com o risco oncológico nos filhos nascidos após tratamento médico de infertilidade.

INFERTILIDADE

A infertilidade é uma condição multifatorial que envolve fatores tanto femininos como masculinos, sendo que a percentagem de infertilidade feminina representa 35 a 40% dos casos. A infertilidade, não sendo considerada uma doença, representa uma manifestação de outras doenças: endócrinas, autoimunes, infecciosas, malformativas e psicológicas. (7)

No tratamento da infertilidade hormonal é importante perceber qual o padrão menstrual e a reserva ovária, bem como, procurar sinais específicos de distúrbios hormonais (através do exame físico). A história de ciclos menstruais irregulares confirma anovulação, que representa cerca de 22 a 42% dos casos. (8)

A OMS categoriza as causas da anovulação (de acordo com o local onde ocorre a disfunção) em:

- Hipogonadismo hipogonadotrófico (Grupo I)
- Hipogonadismo normagonadotrófico (Grupo II)
- Hipogonadismo hipergonadotrófico (Grupo III).

Com exceção do terceiro grupo, a indução da ovulação é aplicável aos outros dois, com diferentes terapias a eles associados. (8, 9)

FÁRMACOS INDUTORES DA OVULAÇÃO

Os fármacos indutores da fertilidade são usados durante a fase folicular do ciclo menstrual. A promoção da maturação de múltiplos folículos, e consequentemente as múltiplas ovulações obtidas, deve-se ao aumento da concentração de gonadotrofinas.

Os fármacos mais comumente prescritos são:

- Agentes antiestrogénicos
 - Citrato de clomifeno (CC)
- Gonadotrofinas
 - *Human menopausal gonadotropin* (hMG)
 - *Follicle-stimulating hormone* (FSH)
 - *Human chorionic gonadotropin* (hCG)
 - *Gonadotropin releasing hormone* (GnRH)
 - *Luteinizing hormone* (LH)

A utilização destes agentes farmacológicos pode ser feita de forma isolada ou combinados entre si, dependendo da causa de infertilidade e do protocolo de tratamento usado. (10)

Citrato de Clomifeno

O CC trata-se de um modulador seletivo dos recetores de estrogénio (SERM), e é o indutor de ovulação mais amplamente prescrito, tendo sido inicialmente usado no princípio dos anos 60. (11)

Este possui propriedades estrogénicas, tanto agonistas como antagonistas, e não sendo os níveis de estrogénios endógenos baixos, o CC atua como antagonista competitivo. Ao ligar-se por longos períodos de tempo aos recetores nucleares de estrogénio (5 dias a 3 semanas), presentes em todo o sistema reprodutor, o CC diminui a disponibilidade destes recetores. Consequentemente, o hipotálamo interpreta incorretamente a existência de níveis baixos de estrogénio, despoletando os mecanismos compensatórios normais no eixo hipotálamo-hipófise-ovários. Estimula, assim, a pulsatilidade da secreção da GnRH, em frequência e/ou amplitude. Durante o tratamento, os níveis de LH e FSH mantêm-se elevadas prolongadamente, como resultado da depleção dos recetores de estrogénios. Esta depleção permite a ausência de supressão central de FSH, mesmo na presença de níveis suprafisiológicos de estrogénio.

Nos ciclos onde o tratamento é bem-sucedido, a janela de FSH é tão extensa que torna possível o crescimento de múltiplos folículos. (9, 12, 13)

Trata-se assim de um fármaco com indicação para ser usado nos casos onde a infertilidade tem como causa uma disfunção ovulatória, ou quando a infertilidade é inexplicável. Nesta última situação, o CC é combinado com inseminação intrauterina. O CC pode ainda ser prescrito conjuntamente com metformina, glucocorticóides ou gonadotrofinas. Apesar das taxas de ovulação se situarem entre os 70 e 80%, a taxa de gravidez encontra-se nos 30 a 40%. Esta discrepância deve-se aos efeitos anti-estrogénicos periféricos, que condicionam alterações ao nível da espessura do endométrio e muco cervical que impedem uma gravidez. (9, 12, 14)

Gonadotrofinas Exógenas

As gonadotrofinas exógenas têm evoluído significativamente durante os últimos 25 anos. Atualmente são o resultado do uso de tecnologia recombinante, conferindo-lhe uma menor variação na atividade biológica e ausência de proteína antigénica urinária. Por outro lado, as gonadotrofinas iniciais eram obtidas pela purificação da urina.

Estas gonadotrofinas funcionam de forma semelhante aos seus equivalentes naturais. Há vários riscos associados ao uso das variantes injetáveis, como a síndrome de hiperestimulação ovárica e gravidezes múltiplas.

O uso de gonadotrofinas exógenas está indicado nos casos de hipogonadismo hipogonadotrófico, anovulação resistente a CC e infertilidade inexplicável. (9, 15)

Inibidores da Aromatase

Os efeitos anti-estrogénicos periféricos causados pelo CC, bem como a resistência a este tratamento por parte de algumas mulheres, associado aos riscos inerentes ao uso de gonadotrofinas exógenas, conduziram à necessidade de utilização dos inibidores da aromatase (IA).

Exemplos de IA são o anastrozole e o letrozole que funcionam como inibidores não-esteróides competitivos da aromatase, uma enzima necessária para a conversão de androstenediona e testosterona em estrogénios. Esta enzima distribui-se por vários locais como ovários, tecido adiposo, fígado, músculo, cérebro, pelo, osso, endométrio e tecido mamário. (9, 13, 15)

A administração dos IA na fase inicial do ciclo menstrual bloqueia a produção de estrogénios em todas as suas fontes, pela inibição da aromatização. A baixa quantidade de estrogénios em circulação, semelhante ao que acontece com o CC, induz a libertação de GnRH pulsátil compensatória, já que há inibição do mecanismo de retroalimentação negativo. O resultante aumento da secreção de gonadotrofinas hipofisárias estimula o crescimento dos folículos ováricos. Adicionalmente, a ausência dos estrogénios a nível central condiciona um aumento de activinas que estimulam a FSH, por uma ação direta nos gonadotrofos. Os IA apresentam uma semivida mais curta (30 a 60 horas) quando comparados com o CC e, contrariamente a este, não causam *down-regulation* dos recetores de estrogénios. À medida que o folículo dominante cresce e os níveis de estrogénios começam a elevar-se, restabelece-se novamente o mecanismo de retroalimentação negativo sobre o hipotálamo e a hipófise. Consequentemente, amplia-se a probabilidade de ocorrer uma ovulação monofolicular, já que há diminuição dos níveis de gonadotrofinas e atresia dos folículos não-dominantes. (13-15)

Os IA promovem também um aumento da sensibilidade folicular ao FSH, devido à acumulação temporária de androgénios intra-ovário. Adicionalmente, esta acumulação estimula o fator de crescimento semelhante à insulina tipo-1, promovendo a foliculogénese, ao atuar de forma sinérgica com a FSH. (13)

Apesar do letrozole ser tão eficaz na indução da ovulação quanto o CC, há vários fatores limitantes ligados ao uso dos IA no tratamento da infertilidade. Estes prendem-se com a falta de experiência ainda existente, os efeitos laterais e o custo associado. (15)

Fertilização *in vitro*

Parte do processo de fertilização *in vitro* (FIV) é feita com recurso aos fármacos anteriormente apresentados. As gonadotrofinas são usadas frequentemente em conjunto com esta técnica.

Após indução da estimulação do ovário, há recolha de ovócitos, fertilização dos ovócitos maduros *in vitro* e transferência dos embriões para a cavidade endometrial, adequadamente preparada para a implantação.

A FIV é um procedimento que aumenta o número de ovulações em cerca de seis a nove vezes mais, em comparação com apenas uma duplicação de CC. (10, 16)

CANCRO DO OVÁRIO E INDUÇÃO DA OVULAÇÃO

O cancro do ovário, considerada uma neoplasia complexa e multifatorial, apresenta uma incidência mais elevada nos países industrializados ocidentais, particularmente Europa, Canadá e Norte da América. O seu diagnóstico é feito maioritariamente em mulheres com idade superior a 50 anos. (17, 18)

O cancro do ovário classifica-se em epitelial e não-epitelial, consoante o local do ovário onde se desenvolve. A grande maioria tem origem no epitélio do ovário, cerca de 80 a 90%, enquanto os tumores não-epiteliais, como os tumores das células germinativas e dos cordões sexuais, se desenvolvem a partir do estroma deste órgão.

Ao longo da vida, o risco de desenvolver este cancro é relativamente baixo. Apesar disto, o cancro epitelial do ovário representa a neoplasia maligna ginecológica mais mortal no mundo ocidental. A deteção deste cancro é feita num estadio avançado da doença, quando normalmente apresenta sintomas. (7, 17, 19, 20)

Neste sentido, torna-se essencial identificar sinais/sintomas precoces alarmantes e subgrupos de mulheres que poderão, eventualmente, estar perante um risco aumentado de cancro do ovário. Existem condições já identificadas como fatores que aumentam o risco de cancro do ovário, entre as quais a nuliparidade/baixa paridade, a menarca precoce, a menopausa tardia, a infertilidade ou o uso de talco perineal. Em contrapartida, o uso de contraceptivos orais, a amamentação e a laqueação tubar constituem fatores de proteção para esta neoplasia. A questão que continua incerta é saber se os fármacos indutores da ovulação constituem ou não um fator de risco independente para esta neoplasia. (18, 19)

Aspetos Patogénicos do Cancro do Ovário

A patogénese desta neoplasia maligna ainda não se encontra inteiramente esclarecida. No entanto, existem duas teorias que tentam explicar o processo da carcinogénese que poderá estar associada ao tratamento da infertilidade.

A primeira, conhecida por Teoria da Ovulação Incessante, postula que a transformação maligna das células epiteliais do ovário poderá ser o resultado das ovulações repetidas a que este é sujeito. A ovulação gera micro-traumatismos no epitélio superficial do ovário e uma atividade mitótica elevada que, por sua vez, conduz a alterações genéticas. Este processo pode culminar num crescimento autónomo de

células malignas. A gravidez, os contraceptivos orais, o aleitamento materno ou a menopausa precoce apoiam esta hipótese, já que suprimem a ovulação.

Uma outra teoria, baseada em estudos animais, a Teoria das Gonadotrofinas, propõe que as alterações malignas, envolvidas no desenvolvimento do cancro do ovário, ocorrem devido à exposição a elevados níveis de gonadotrofinas pituitárias circulantes. O aumento do risco de alterações malignas ocorre diretamente por uma estimulação persistente por parte das gonadotrofinas, ou por estas agirem em combinação com o aumento da concentração de estrogénios. A diminuição do risco de cancro do ovário associado à gravidez ou ao uso de contraceptivos orais suportam esta teoria.

Ambas as teorias sugerem que os fármacos indutores da ovulação possam aumentar a incidência dos tumores ováricos invasivos, pois uma maior exposição a gonadotrofinas condiciona um maior número de ovulações. No entanto, é importante ressaltar que o risco de cancro do ovário pode estar aumentado em consequência de condições patológicas associadas a infertilidade, ou seja, uma anomalia nos ovários pode resultar em infertilidade e concomitantemente elevar o risco de cancro. (10, 18, 19)

CC e outros Fármacos e Risco de Cancro do Ovário

Na década de 90, vários estudos epidemiológicos mostraram existir uma associação entre o uso de fármacos indutores da ovulação e o desenvolvimento do cancro do ovário. Um desses estudos mostrou existir um risco 2,8 vezes superior de cancro do ovário em mulheres inférteis medicadas com estes fármacos, quando comparadas com mulheres sem problemas de fertilidade. Este risco era ainda mais elevado para mulheres que se mantinham nuligestas. (21) Rossing *et al.* também verificaram existir um excesso destas neoplasias para o esperado. Para além disso, quando o período de tratamento com CC era superior a 12 ou mais ciclos mensais, o risco de tumores do ovário aumentava. (22)

Contrariamente ao verificado inicialmente, várias investigações subsequentes mostraram não existir qualquer associação entre o aumento do risco de cancro do ovário e o uso de fármacos indutores de fertilidade. (6, 23-27) Um desses estudos, realizado por Jensen *et al.*, concluiu não existir uma associação convincente entre o uso de fármacos indutores da fertilidade e o risco do cancro do ovário, não tendo o risco diferido com nenhum dos fármacos: gonadotrofinas, CC, hCG, ou análogos de GnRH.

(24) Estes dados são suportados por Brinton *et al.*, para o caso de uso de CC e gonadotrofinas. (23)

Diferente do verificado no início dos anos 90 por Rossing *et al.*, outras publicações mostraram também não haver uma relação entre o aumento do risco do carcinoma do ovário e o número de ciclos e a dosagem usada. (23-25) Não existe uma relação entre o tempo de *follow-up*, destes estudos em particular, e o risco de cancro do ovário. (23, 24)

Esta diferença notória entre estudos pode ser justificada com base nas limitações metodológicas de cada um: amostra de cancros pequena; tempo curto de *follow-up*; e informação incompleta ou ausente em relação aos fármacos usados, à dosagem e número de ciclos administrados. Para além disso, o estabelecimento de uma ligação entre o risco oncológico e os tratamentos de fertilidade é dificultada pela presença de fatores confundidores para cancro do ovário como o uso de contraceptivos hormonais, a história familiar de cancro da mama/ovário e a paridade. Ainda de referir que a distinção entre tumores epiteliais e *borderline* do ovário não é clara. Um problema recorrente dos estudos caso-controlo é que estes se baseiam em informações médicas dadas pelo doente, pelo que muitas vezes são imprecisas, podendo mesmo ocorrer um viés de memória. (27, 28)

Nos estudos mais recentes houve uma tentativa de superar algumas destas limitações. Trabert *et al.*, tendo acesso ao mesmo coorte que Brinton *et al.*, adicionou cerca de 10 anos de *follow-up* e, similarmente, quando comparadas com outras mulheres inférteis, não houve evidência substancial de uma associação entre o risco deste cancro e o uso de CC ou de gonadotrofinas. (23, 29)

Kurta *et al.* e Asante *et al.*, ajustando o risco para fatores confundidores, forneceram igualmente evidências de que os fármacos indutores de fertilidade não contribuíam de uma forma significativa para o risco de cancro do ovário. (18, 28) Especificamente, Kurta *et al.* ao examinarem causas específicas de infertilidade, não obtiveram relação entre o risco de cancro do ovário e endometriose, discordando assim de outros resultados anteriores. Outro resultado interessante foi a associação de um risco baixo de cancro em mulheres com disfunção ovulatória como causa de infertilidade. Embora esta observação, em termos estatísticos, seja *borderline*, indicia que ovulações menos frequentes durante a vida acarretam um risco oncológico diminuído, fornecendo assim maior evidência para a teoria da ovulação incessante. (18)

Os estudos indicam ainda que mulheres que permanecem nuligestas após o tratamento de infertilidade podem estar perante um risco aumentado de cancro do ovário. (18, 23, 29) Este conceito de infertilidade resistente, ou seja, mulheres que permanecem nuligestas, é ainda suportado pelo facto de não se encontrar nenhuma associação entre o uso de fármacos indutores da ovulação e o risco de cancro do ovário entre mulheres nulíparas que tiveram pelo menos uma gravidez. (18, 29)

De referir, que nenhum estudo investigou diretamente o efeito do tratamento da fertilidade sobre o risco de cancro de ovário entre portadores da mutação BRCA. (27)

FIV e Risco de Cancro do Ovário

O tratamento de FIV apresenta igualmente resultados discordantes no que concerne ao risco associado ao desenvolvimento do cancro do ovário. (16, 20, 30, 31)

Os resultados apresentados por van Leeuwen *et al.* indiciam que a estimulação do ovário com FIV concede um risco de patologia maligna do ovário duas vezes superior, quando comparada com um grupo de mulheres que não receberam este tratamento. (30)

Relativamente ao número de ciclos feitos com FIV, esperar-se-ia um aumento do risco com um maior número de ciclos. Contudo, apesar de haver uma correlação positiva entre o número de ciclos e o cancro do ovário, no estudo de Brinton *et al.*, este risco não é estatisticamente significativo. (16) Não se verifica assim uma tendência na dose-resposta.

Yli-Kuha *et al.* apesar de registarem uma incidência de cancro do ovário três vezes superior em mulheres submetidas a FIV, não conseguiu atingir significância estatística. A justificação prende-se com os poucos cancros invasivos observados, pelo que se torna importante um *follow-up* mais alargado. (31)

Contudo, o tratamento com FIV não se associou significativamente com o risco de cancro do ovário invasivo na investigação de Stewart *et al.*. Porém, a análise quando estratificada por paridade, demonstrou que o tratamento com FIV não tem efeito no risco de mulheres com filhos, permanecendo incerto nas mulheres sem filhos. (20)

Tumores *Borderline* do Ovário

Uma outra questão que se tem levantado relaciona-se com os fármacos indutores de fertilidade e o risco de tumores *borderline* do ovário. Os tumores *borderline* do

ovário são neoplasias malignas de baixo grau histológico que, caracteristicamente, não invadem o estroma do ovário. Com maior probabilidade são diagnosticados antes dos 50 anos de idade e a taxa de sobrevida aos cinco anos é mais elevada quando comparada com a do cancro do ovário invasor. Existe uma fraca correlação com a história familiar, sendo que as mutações BRCA neste tipo histológico são menores. Apresentam ainda uma elevada incidência de recetores de estrogénio. Assim, pode ser possível uma relação causal entre estes tumores e a exposição a indutores da ovulação. (27, 32)

O estudo recente realizado por Bjørnholt *et al.* concluiu não existir evidência que o tratamento indutor da ovulação predisponha para o desenvolvimento de tumores *borderline* do ovário. (32) Estes achados estão em linha com os encontrados por outros dois estudos, mas contrastam com os resultados de Sanner *et al.*. (18, 28, 33) Neste estudo observou-se um aumento no risco de tumores *borderline* três vezes superior em comparação com outros tumores. (33) Esta inconsistência entre estudos deve-se sobretudo a diferenças no desenho das investigações, na definição da exposição, bem como, a limitações metodológicas relacionadas com amostras pequenas e a *follow-ups* curtos e incompletos.

A meta-análise de Rizzuto *et al.* apresentou resultados indicadores de haver um aumento do risco de tumores *borderline* do ovário, sobretudo após FIV. (10) De facto, quando comparadas mulheres inférteis submetidas a tratamento de infertilidade, onde umas efetuaram tratamento com FIV e outras não, mostrou-se haver um risco 2,5 vezes superior para as primeiras de desenvolver um tumor *borderline* do ovário. (34) Estes achados estão de acordo com van Leeuwen *et al.*. Alguns autores advogam que o viés de vigilância é a principal explicação para este aumento de risco, já que as mulheres submetidas a FIV terão uma maior probabilidade de serem examinadas e, por conseguinte, de terem um maior leque de oportunidades para esta neoplasia ser detetada. (27, 30, 34)

Nenhum estudo encontrou um risco aumentado para tumores *borderline* mucinosos, tendo van Leeuwen *et al.* detetado um aumento de tumores *borderline* serosos entre mulheres tratadas com FIV. (30) No estudo de Bjørnholt *et al.* verificou-se que o uso de progesterona podia aumentar o risco apenas de tumores serosos, sendo que este risco aumenta ainda mais quando associado a quatro ou mais ciclos de tratamento, bem como, a um maior período de tempo decorrido desde a primeira administração. O mecanismo biológico subjacente ao desenvolvimento de tumores *borderline* ainda não é conhecido, no entanto apontam-se várias possibilidades. As hormonas sexuais,

incluindo a progesterona, são consideradas umas das hormonas mais carcinogénicas. Os regimes de terapia que contêm tanto progestativo como estrogénio aumentam o risco tanto para cancro do ovário como para tumores *borderline*, para uma extensão maior do que apenas quando o estrogénio é usado isoladamente. Bjørnholt *et al.* refere ainda que num estudo recente descreveu-se uma expressão maior de recetores de estrogénio nos tumores *borderline* serosos do que mucinosos, o que pode explicar porque se observa um aumento primário nos tumores serosos. (32)

CANCRO DA MAMA E INDUÇÃO DA OVULAÇÃO

Ao contrário do que se passa para o cancro do ovário, as consequências que os fármacos indutores da ovulação podem ter sobre o desenvolvimento do cancro da mama não têm sido tão extensamente investigadas. No entanto, apesar de existir um menor debate nesta área, nas últimas décadas, tem-se observado um progresso significativo no que concerne ao conhecimento sobre a epidemiologia e etiologia do cancro da mama. (35)

O cancro da mama, nos países desenvolvidos, é a neoplasia maligna mais frequente na mulher (36). Perante a existência de uma elevada incidência de cancro da mama encontrada nos países ocidentais, a questão se o uso destes fármacos aumenta a probabilidade de cancro da mama é assim uma matéria de preocupação para a saúde pública. (5)

Aspetos Patogénicos do Cancro da Mama

Existem vários fatores de risco identificados para esta neoplasia: hormonais e não-hormonais. Os fatores de risco hormonais, decorrentes da exposição prolongada a estrogénios e a progesterona, podem dever-se tanto a uma influência exógena como endógena. Desta forma, nuliparidade, primeiro filho com idade avançada, menarca precoce e menopausa tardia são fatores de risco hormonais endógenos que predispõem a mulher para um risco aumentado de cancro de mama. Os fatores de risco hormonais exógenos englobam principalmente o uso de contraceptivos orais e o tratamento de substituição hormonal, parecendo que o risco associado a este último, se dissipa dois anos após a sua cessação.

Os agentes anti-estrogénicos, tamoxifeno e raloxifeno, correlacionam-se com uma diminuição do risco desta neoplasia, mostrando-se eficazes na prevenção da mesma (5, 35, 37).

Pouco se conhece sobre o papel que os fármacos indutores da ovulação desempenham no risco de desenvolvimento desta patologia, apesar de serem já bem conhecidos os efeitos que estes exercem na ovulação e na produção de hormonas endógenas. Neste contexto, considerando que uma das etiologias do cancro da mama é hormonal, a pesquisa estendeu-se também para a compreensão das possíveis

consequências que os fármacos indutores da ovulação podem ter sobre o tecido mamário. (5, 35)

CC e outros Fármacos e Risco de Cancro da Mama

As conclusões dos estudos efetuados, surpreendentemente, não mostram uma tendência entre si, verificando-se que na maioria dos casos, houve uma incapacidade para demonstrar uma relação entre os fármacos indutores da ovulação e o cancro da mama. (38) Este insucesso relaciona-se com a diminuta amostra de cancros em cada estudo, com a informação pouco rigorosa sobre as condições de uso dos fármacos e com a incapacidade para controlar fatores de risco para cancro da mama coexistentes, como os já supracitados. (27, 39) As conclusões dos trabalhos de investigação já realizados variam assim desde riscos reduzidos a aumentados, bem como a ausência de qualquer relação. (38)

Algumas investigações sugerem um efeito preventivo do CC no desenvolvimento do cancro da mama em mulheres inférteis apresentando assim uma diminuição do risco desta neoplasia. (40, 41) Um desses estudos, realizado por Terry *et al.* não observou uma associação entre o uso de CC e o risco de cancro de mama, no geral. No entanto, numa análise mais restrita, envolvendo apenas mulheres inférteis com disfunção ovulatória, verificou-se uma diminuição significativa da incidência de cancro da mama com a administração desse medicamento. Este risco é ainda mais fortemente reduzido quando a terapia tem um período de tempo ≥ 10 meses. (40) Esta associação já tinha sido observada num estudo realizado em 1996, apesar dos resultados não serem estatisticamente significativos. (41) Este efeito quimioprotetor por parte do CC pode ser explicado com base nas propriedades químicas semelhantes que apresenta com o tamoxifeno, outro SERM, com papel bem definido no tratamento do cancro da mama. (3, 26, 39, 40)

Por outro lado, o efeito induzido pelo CC (elevação tanto do estradiol como da progesterona) pode levar ao aumento da proliferação celular do tecido mamário, explicando assim os riscos de cancro da mama aumentados encontrados em alguns estudos. (3, 39, 42) Num desses estudos, conduzido por Lerner-Geva *et al.*, mesmo controlando alguns fatores confundidores, com o desenvolvimento de um estudo caso-controlo dentro do original, os resultados obtidos continuaram a mostrar-se estatisticamente significativos. (3)

Relativamente ao subgrupo de mulheres inférteis por fatores não-ovulatórios, denota-se uma associação positiva com o tratamento de infertilidade. A justificação para este achado baseia-se na exposição cumulativa a estrogénios e progesterona observada em mulheres com disfunção ovulatória e não ovulatória. Nas mulheres com disfunção ovulatória, a exposição cumulativa é reduzida, já que apresentam ciclos menstruais irregulares ou ausentes. Por outro lado, na presença de fatores não-ovulatórios, qualquer elevação hormonal atribuída ao tratamento farmacológico traduz um aumento da exposição cumulativa a estrogénios e progesterona, o que poderia, hipoteticamente, potenciar a ação proliferativa sobre o tecido mamário. (3, 42)

O número de ciclos usados durante o tratamento e o tempo decorrido entre o início do tratamento e o fim do *follow-up* foram variáveis avaliadas em alguns estudos onde se denotou não existir nenhuma associação com o risco de cancro da mama. (5, 39, 41) Num outro estudo, quando analisado o risco entre mulheres que tiveram, tanto doses elevadas de CC, como ciclos iguais ou superiores a seis, este mostrou-se estatisticamente elevado. (38)

Em contraste com estes, os estudos de Jensen *et al.* e Brinton *et al.* não apontaram quaisquer relações substanciais entre o tratamento farmacológico para a infertilidade e o risco de cancro da mama. (5, 39) Os resultados de Jensen *et al.* indicaram não existir nenhuma relação entre o cancro da mama e o tratamento com CC, hCG ou análogos de GnRH. Uma exceção de referir relaciona-se com o uso de progesterona, tendo-se verificado um aumento em cerca de quatro vezes de cancro da mama ductal. No entanto, dado que ao mesmo tempo foram usados outros fármacos indutores da ovulação torna-se difícil perceber se se trata de um efeito independente da progesterona ou o resultado de uma ação conjunta de todos os fármacos. (5)

As gonadotrofinas parecem ter um forte efeito no risco de cancro da mama entre mulheres nulíparas, levantando-se a hipótese de que apesar das gonadotrofinas não atuarem diretamente sobre o tecido mamário, aumentam os níveis de estrogénios durante a fase folicular. Quando combinadas com os níveis elevados de progesterona podem propiciar um ambiente hormonal que favoreça o desenvolvimento de cancro da mama. (5, 39)

Para além da etiologia hormonal, estão associados fatores de risco não hormonais ao cancro da mama, como a idade avançada, a história familiar, as mutações BRCA1/BRCA2 ou a existência de um precursor de lesões malignas. Está ainda descrito que a exposição a estrogénios é importante na etiologia do cancro hereditário.

(35, 43) O estudo realizado por Gauthier *et al.*, no cômputo geral, não mostrou uma associação significativa entre o risco de cancro da mama e o tratamento da infertilidade, independentemente da exposição considerada. No entanto, no subgrupo de mulheres com história familiar de cancro da mama, quando comparadas as submetidas a tratamento com as não submetidas, evidenciou um maior risco de desenvolvimento desta neoplasia para as primeiras. Na ausência de história familiar desta neoplasia, o risco mostrou-se reduzido. Contudo, a análise deste subgrupo deve ser avaliado com precaução dado ter um poder estatístico limitado. (44) Contrariando este resultado, outros dois estudos sugerem que o uso de fármacos indutores da ovulação em mulheres portadoras da mutação BRCA não aumenta o risco de neoplasia maligna da mama. (38, 43)

FIV e Risco de Cancro da Mama

Os estudos mais recentes demonstram não haver um risco de cancro da mama aumentado associado à FIV. (35, 45) Apesar de não estatisticamente significativo, Yli-Kuha *et al.* mostrou haver um risco ligeiramente diminuído de desenvolvimento desta neoplasia. (31)

A idade com que se inicia o tratamento de infertilidade com FIV parece influenciar o risco de cancro da mama. Verifica-se um aumento da taxa de carcinoma da mama em mulheres mais jovens. (35, 45) Observou-se que mulheres que iniciaram o tratamento de infertilidade aos 24 anos de idade com FIV tiveram um risco superior de cancro da mama, quando comparadas com mulheres da mesma idade, mas com tratamento diferente de FIV. Em mulheres que iniciaram FIV com 40 anos, o risco de cancro da mama não estava aumentado. (45)

Na meta-análise publicada por Sergentanis *et al.* constatou haver uma diminuição do risco de cancro da mama em mulheres grávidas após FIV. (35)

CANCRO DO ENDOMÉTRIO E INDUÇÃO DA OVULAÇÃO

O cancro do endométrio considerado hormono-dependente na maioria dos casos é a neoplasia maligna mais comum do trato genital feminino nos países desenvolvidos.

Existem dois tipos de cancro do endométrio. O tipo I associa-se a estados hiperestrogénicos e expressa recetores de estrogénio e progesterona. Opostamente, o tipo II raramente apresenta recetores funcionais e não se associa a hiperestrogenismo. (7)

Aspetos Patogénicos do Cancro do Endométrio

Vários fatores de risco já foram implicados na sua génese como a nuliparidade, a menopausa tardia, a obesidade, a síndrome do ovário poliquístico e a presença de neoplasias malignas secretoras de estrogénio.

A teoria subjacente ao cancro do endométrio hormono-dependente baseia-se no facto do estrogénio estimular a atividade mitótica do endométrio, aumentando a probabilidade de ocorrerem mutações aleatórias, culminando em cancro. (7, 46)

CC e outros Fármacos e Risco de Cancro do Endométrio

Em contraste com as duas neoplasias apresentadas anteriormente, o cancro do endométrio carece de estudos que tentem obter uma associação com os fármacos indutores de fertilidade.

A grande maioria dos estudos foca-se no uso do CC. Como já referido anteriormente, o CC assemelha-se estruturalmente ao tamoxifeno (um SERM com papel comprovado na redução da recorrência de cancro da mama). Apesar do tamoxifeno conferir proteção para a mama, está documentado que aumenta o risco de cancro do endométrio em duas a sete vezes. Assim, a possibilidade do CC se comportar como um carcinogénio para cancro do endométrio é questionada. (6, 26, 47) Esta plausibilidade biológica é a fundamentação usada por parte de alguns autores para justificarem o aumento de risco de cancro do útero associado ao uso de CC. (26, 48)

O uso de CC por seis ou mais ciclos, bem como por um período de tempo superior a 20 anos desde a primeira utilização, foram associados a um risco aumentado em cerca de duas vezes para o desenvolvimento de cancro do útero. O estudo de Althuis *et al.* foi o primeiro a demonstrar a evidência da existência de um efeito dose-resposta e

efeito de latência, por parte do CC no desenvolvimento do cancro do útero. O efeito de latência sugere que o CC possa ser considerado um iniciador da carcinogénese, sendo consistente com o facto dos carcinomas uterinos apresentarem um crescimento lento. Desta forma, compreende-se em parte que estudos com menos de 10 anos de *follow-up* não consigam encontrar uma associação entre o fármaco e a neoplasia. (48) Houve um outro estudo onde os resultados mostraram um gradiente dose-resposta no risco de cancro do útero: mulheres inférteis a quem foi fornecido mais de 2250 mg de CC apresentaram um risco duas vezes superior comparadas com as não tratadas com CC, ainda que *borderline*. (6)

Foi ainda encontrada uma associação mais forte entre mulheres obesas e nuligestas, com um risco particularmente elevado quando estas duas variáveis eram observadas concomitantemente. (48) Ainda que não seja possível excluir que este grupo apresente uma infertilidade mais severa, os níveis elevados de estrogénio encontradas nestas mulheres, ao agirem sinergicamente com o CC, aumentam o risco de cancro do útero.

Pensa-se que o aumento do risco de cancro do útero não se relaciona apenas com o uso de CC, mas também com outros fármacos indutores de ovulação. Qualquer que seja a forma para induzir o crescimento folicular múltiplo levará, durante a fase folicular, a níveis superiores aos considerados normais de estradiol. Este excesso hormonal já foi definitivamente associado a cancro do útero. (48, 49) No estudo conduzido por Jensen *et al.* verificou-se existir um risco aumentado de cancro do útero associado à prescrição de gonadotrofinas. Este risco foi essencialmente visto após 10 anos de *follow-up*, estando de acordo, mais uma vez, com a reduzida taxa de crescimento destes tumores. (49) Um outro estudo, em contrário, não comprovou esta associação entre as gonadotrofinas e o cancro do útero. (48) Relativamente aos análogos da GnRH nenhum risco significativamente aumentado foi encontrado. (49)

Novamente os estudos realizados apresentam discordâncias entre si, mostrando as dificuldades em realizar estudos com controlo de fatores confundidores e o mais precisos possíveis em termos de estratégias metodológicas. Exemplo disso foi o desenvolvido por Brinton *et al.*, onde se verificou não haver nenhuma relação entre os fármacos indutores de ovulação e o risco de cancro do endométrio. (47) Os autores defendem ainda que o aumento do risco encontrado em outros estudos para exposições mais prolongadas, medidas pelo número de ciclos ou por dosagens cumulativas, pode-se dever a achados fortuitos. (6, 47-49)

Brinton *et al.* também não encontraram uma associação oncológica com o uso de gonadotrofinas, relatada num estudo anterior. Esta associação necessita de ser novamente monitorizada em estudos futuros, dado que as gonadotrofinas estão a ser usadas cada vez mais em conjunto com a FIV e porque estas estão associadas a aumentos superiores de níveis de estradiol. (47)

FIV e Risco de Cancro do endométrio

Poucos estudos tentaram avaliar os efeitos da FIV no cancro do endométrio. (47) Uma meta-análise concluiu que o tratamento da infertilidade com FIV parece não estar associado a uma elevação do risco de cancro do endométrio. (46)

CONCLUSÃO

As investigações realizadas até ao momento não determinam uma relação clara entre o tratamento médico de infertilidade e o risco de desenvolvimento de cancro do ovário, da mama e do endométrio. Contudo, os estudos mais recentes parecem não associar o aumento do risco destas neoplasias com o tratamento da infertilidade, no geral.

O estabelecimento de uma relação entre os fármacos indutores de fertilidade e o risco de cancro do ovário ou da mama é complexo, dado que a infertilidade, por si só, pode aumentar este risco. O não controlo de fatores de risco como este torna a interpretação dos dados epidemiológicos muito difícil.

Como referido ao longo do trabalho, muitos foram os estudos com limitações metodológicas relacionadas com o tamanho da amostra, o tempo de *follow-up*, a imprecisão das informações sobre exposição aos fármacos, o pouco rigor na discriminação das causas de infertilidade, bem com, a incapacidade para controlar fatores confundidores. Neste sentido, serão necessários novos estudos que consigam atingir resultados estatisticamente significativos, conseguidos por exemplo com a inclusão de um número maior de cancros e com o controlo de fatores confundidores.

Um outro aspeto a ter em atenção relaciona-se com o tempo de *follow-up*, curto na maioria dos estudos. A população tratada com fármacos indutores da ovulação no passado começa agora a atingir a faixa etária correspondente ao pico de incidência para o desenvolvimento das neoplasias malignas, como é o caso do cancro do ovário.

Nos estudos futuros deverão ser analisados os subgrupos de mulheres inférteis que pareçam ter um risco particularmente aumentado para o desenvolvimento destas neoplasias após a exposição ao tratamento médico de infertilidade, incluindo mulheres que apresentem uma maior predisposição genética. A clarificação de fatores preditivos é essencial para identificar as mulheres que necessitam de um *follow-up* maior após completar o tratamento de infertilidade.

O esclarecimento sobre o risco oncológico associado ao tratamento médico da infertilidade é muito importante para que as mulheres sujeitas a estes procedimentos, com o intuito de constituir família, conheçam a possibilidade de estarem expostas a um risco acrescido de cancro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Universal Declaration of Human Rights, Article 16.1 (1948).
2. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertility and sterility*. 2009;92(5):1520-4.
3. Lerner-Geva L, Keinan-Boker L, Blumstein T, Boyko V, Olmar L, Mashiach S, et al. Infertility, ovulation induction treatments and the incidence of breast cancer--a historical prospective cohort of Israeli women. *Breast cancer research and treatment*. 2006;100(2):201-12.
4. Saúde Reprodutiva INFERTILIDADE. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde, 2008 978-972-675-186-1.
5. Jensen A, Sharif H, Svare EI, Frederiksen K, Kjaer SK. Risk of breast cancer after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2007;16(7):1400-7.
6. Silva Idos S, Wark PA, McCormack VA, Mayer D, Overton C, Little V, et al. Ovulation-stimulation drugs and cancer risks: a long-term follow-up of a British cohort. *British journal of cancer*. 2009;100(11):1824-31.
7. Cetin I, Cozzi V, Antonazzo P. Infertility as a cancer risk factor - a review. *Placenta*. 2008;29 Suppl B:169-77.
8. Luciano AA, Lanzone A, Goverde AJ. Management of female infertility from hormonal causes. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2013;123 Suppl 2:S9-17.
9. Von Hofe J, Bates GW. Ovulation Induction. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2015;42(1):27-37.
10. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;8:CD008215.
11. Sallam HN, Abdel-Bak M, Sallam NH. Does ovulation induction increase the risk of gynecological cancer? Facts, views & vision in ObGyn. 2013;5(4):265-73.

12. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion. *Fertility and sterility*. 2013;100(2):341-8.
13. Casper RF. Aromatase inhibitors in ovarian stimulation. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2007;106(1-5):71-5.
14. Kamath MS, George K. Letrozole or clomiphene citrate as first line for anovulatory infertility: a debate. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2011;9:86.
15. Usluogullari B, Duvar C, Usluogullari C. Use of aromatase inhibitors in practice of gynecology. *Journal of ovarian research*. 2015;8(1):4.
16. Brinton LA, Trabert B, Shalev V, Lunenfeld E, Sella T, Chodick G. In vitro fertilization and risk of breast and gynecologic cancers: a retrospective cohort study within the Israeli Maccabi Healthcare Services. *Fertility and sterility*. 2013;99(5):1189-96.
17. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24 Suppl 6:vi24-32.
18. Kurta ML, Moysich KB, Weissfeld JL, Youk AO, Bunker CH, Edwards RP, et al. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: results from a U.S.-based case-control study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2012;21(8):1282-92.
19. Sueblinvong T, Carney ME. Current understanding of risk factors for ovarian cancer. *Current treatment options in oncology*. 2009;10(1-2):67-81.
20. Stewart LM, Holman CD, Aboagye-Sarfo P, Finn JC, Preen DB, Hart R. In vitro fertilization, endometriosis, nulliparity and ovarian cancer risk. *Gynecologic oncology*. 2013;128(2):260-4.
21. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J, Halpern J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. I. Methods. Collaborative Ovarian Cancer Group. *American journal of epidemiology*. 1992;136(10):1175-83.

22. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *The New England journal of medicine*. 1994;331(12):771-6.
23. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, Scoccia B, Althuis MD, Mabie JE, et al. Ovarian cancer risk after the use of ovulation-stimulating drugs. *Obstetrics and gynecology*. 2004;103(6):1194-203.
24. Jensen A, Sharif H, Frederiksen K, Kjaer SK. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: Danish Population Based Cohort Study. *Bmj*. 2009;338:b249.
25. Rossing MA, Tang MT, Flagg EW, Weiss LK, Wicklund KG. A case-control study of ovarian cancer in relation to infertility and the use of ovulation-inducing drugs. *American journal of epidemiology*. 2004;160(11):1070-8.
26. Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Yanetz R, Kleinhaus K, Perrin MC, Manor O, et al. Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction. *American journal of epidemiology*. 2009;169(3):365-75.
27. Lerner-Geva L, Rabinovici J, Olmer L, Blumstein T, Mashiach S, Lunenfeld B. Are infertility treatments a potential risk factor for cancer development? Perspective of 30 years of follow-up. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2012;28(10):809-14.
28. Asante A, Leonard PH, Weaver AL, Goode EL, Jensen JR, Stewart EA, et al. Fertility drug use and the risk of ovarian tumors in infertile women: a case-control study. *Fertility and sterility*. 2013;99(7):2031-6.
29. Trabert B, Lamb EJ, Scoccia B, Moghissi KS, Westhoff CL, Niwa S, et al. Ovulation-inducing drugs and ovarian cancer risk: results from an extended follow-up of a large United States infertility cohort. *Fertility and sterility*. 2013;100(6):1660-6.
30. van Leeuwen FE, Klip H, Mooij TM, van de Swaluw AM, Lambalk CB, Kortman M, et al. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Human reproduction*. 2011;26(12):3456-65.
31. Yli-Kuha AN, Gissler M, Klemetti R, Luoto R, Hemminki E. Cancer morbidity in a cohort of 9175 Finnish women treated for infertility. *Human reproduction*. 2012;27(4):1149-55.
32. Bjornholt SM, Kjaer SK, Nielsen TS, Jensen A. Risk for borderline ovarian tumours after exposure to fertility drugs: results of a population-based cohort study. *Human reproduction*. 2015;30(1):222-31.

33. Sanner K, Conner P, Bergfeldt K, Dickman P, Sundfeldt K, Bergh T, et al. Ovarian epithelial neoplasia after hormonal infertility treatment: long-term follow-up of a historical cohort in Sweden. *Fertility and sterility*. 2009;91(4):1152-8.
34. Stewart LM, Holman CD, Finn JC, Preen DB, Hart R. In vitro fertilization is associated with an increased risk of borderline ovarian tumours. *Gynecologic oncology*. 2013;129(2):372-6.
35. Sergeranis TN, Diamantaras AA, Perlepe C, Kanavidis P, Skalkidou A, Petridou ET. IVF and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2014;20(1):106-23.
36. Ayhan A, Salman MC, Celik H, Dursun P, Ozyuncu O, Gultekin M. Association between fertility drugs and gynecologic cancers, breast cancer, and childhood cancers. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2004;83(12):1104-11.
37. Fei C, Deroo LA, Sandler DP, Weinberg CR. Fertility drugs and young-onset breast cancer: results from the Two Sister Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(13):1021-7.
38. Brinton LA, Scoccia B, Moghissi KS, Westhoff CL, Niwa S, Ruggieri D, et al. Long-term relationship of ovulation-stimulating drugs to breast cancer risk. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2014;23(4):584-93.
39. Brinton LA, Scoccia B, Moghissi KS, Westhoff CL, Althuis MD, Mabie JE, et al. Breast cancer risk associated with ovulation-stimulating drugs. *Human reproduction*. 2004;19(9):2005-13.
40. Terry KL, Willett WC, Rich-Edwards JW, Michels KB. A prospective study of infertility due to ovulatory disorders, ovulation induction, and incidence of breast cancer. *Archives of internal medicine*. 2006;166(22):2484-9.
41. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Risk of breast cancer in a cohort of infertile women. *Gynecologic oncology*. 1996;60(1):3-7.
42. Orgeas CC, Sanner K, Hall P, Conner P, Holte J, Nilsson SJ, et al. Breast cancer incidence after hormonal infertility treatment in Sweden: a cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;200(1):72 e1-7.
43. Kotsopoulos J, Librach CL, Lubinski J, Gronwald J, Kim-Sing C, Ghadirian P, et al. Infertility, treatment of infertility, and the risk of breast cancer among women with

BRCA1 and BRCA2 mutations: a case-control study. *Cancer causes & control* : CCC. 2008;19(10):1111-9.

44. Gauthier E, Paoletti X, Clavel-Chapelon F, group EN. Breast cancer risk associated with being treated for infertility: results from the French E3N cohort study. *Human reproduction*. 2004;19(10):2216-21.

45. Stewart LM, Holman CD, Hart R, Bulsara MK, Preen DB, Finn JC. In vitro fertilization and breast cancer: is there cause for concern? *Fertility and sterility*. 2012;98(2):334-40.

46. Siristatidis C, Sergeantanis TN, Kanavidis P, Trivella M, Sotiraki M, Mavromatis I, et al. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer--a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2013;19(2):105-23.

47. Brinton LA, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Trabert B, Niwa S, et al. Fertility drugs and endometrial cancer risk: results from an extended follow-up of a large infertility cohort. *Human reproduction*. 2013;28(10):2813-21.

48. Althuis MD, Moghissi KS, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Lubin JH, et al. Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation. *American journal of epidemiology*. 2005;161(7):607-15.

49. Jensen A, Sharif H, Kjaer SK. Use of fertility drugs and risk of uterine cancer: results from a large Danish population-based cohort study. *American journal of epidemiology*. 2009;170(11):1408-14.